

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Enspryng 120 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda ampułko-strzykawka zawiera 120 mg satralizumabu w 1 ml.

Satralizumab jest wytwarzany w komórkach jajnika chomika chińskiego z użyciem technologii rekombinacji DNA.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań (płyn do wstrzykiwań)

Płyn bezbarwny do lekko żółtawego. Odczyn pH roztworu wynosi około 6,0, a osmolalność około 310 mOsm/kg.

4 SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Enspryng jest wskazany do stosowania w monoterapii lub w skojarzeniu z terapią immunosupresyjną (IS) w leczeniu chorób ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych oraz rdzenia kręgowego (ang. *neuromyelitis optica spectrum disorders*, NMOSD) u pacjentów dorosłych i młodzieży w wieku powyżej 12 lat, u których występują przeciwciała IgG przeciwko akwaporynie-4 (AQP4-IgG) (patrz punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Terapię należy rozpoczynać pod nadzorem lekarza doświadczonego w leczeniu zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego (ang. *neuromyelitis optica*, NMO) lub NMOSD.

Dawkowanie

Produkt leczniczy Enspryng może być stosowany w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym z doustnymi kortykosteroidami (OCs), azatiopryną (AZA) lub mykofenolanem mofetylu (MMF) (patrz punkt 5.1). Dawkowanie u młodzieży ≥ 12 lat z masą ciała ≥ 40 kg jest takie samo, jak u pacjentów dorosłych.

Dawki nasycające

Zalecaną dawką nasycającą jest 120 mg podawane podskórnie co dwa tygodnie przez pierwsze trzy podania (pierwsza dawka w tygodniu 0., druga w tygodniu 2., a trzecia w tygodniu 4.).

Dawki podtrzymujące

Zalecaną dawką podtrzymującą jest 120 mg podawane podskórnie co cztery tygodnie.

Czas trwania leczenia

Produkt Enspryng jest przeznaczony do długotrwałego stosowania.

Opóźnienie przyjęcia dawki lub pominięcie dawki

W przypadku pominięcia zastrzyku z dowolnej przyczyny innej niż zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, należy go podać zgodnie ze wskazówkami zamieszczonymi w tabeli 1.

Tabela 1: Zalecana dawka w przypadku opóźnienia lub pominięcia dawki

Ostatnia podana dawka	Zalecana dawka w przypadku opóźnienia przyjęcia lub pominięcia dawki
Pominięcie dawki nasycającej lub mniej niż 8 tygodni w okresie leczenia podtrzymującego	Zalecaną dawkę należy podać tak szybko, jak to możliwe, nie czekając do kolejnej zaplanowanej dawki. <u>Okres podawania dawki nasycającej</u> Jeśli podanie drugiej dawki nasycającej zostanie opóźnione lub pominięte, należy podać ją tak szybko, jak to możliwe, a trzecią i ostatnią dawkę nasycającą należy podać 2 tygodnie później. Jeśli trzecia dawka nasycająca zostanie opóźniona lub pominięta, należy podać ją tak szybko, jak to możliwe, a pierwszą dawkę podtrzymującą należy podać 4 tygodnie później. <u>Okres leczenia podtrzymującego</u> Po podaniu opóźnionej lub pominiętej dawki, należy na nowo ustalić harmonogram dawkowania co 4 tygodnie.
Od 8 tygodni do mniej niż 12 tygodni	Zalecaną dawkę należy podać po 0*, 2 tygodniach, a następnie co 4 tygodnie.
12 tygodni lub dłużej	Zalecaną dawkę należy podać po 0*, 2, 4 tygodniach, a następnie co 4 tygodnie.

* „0 tygodni” odnosi się do czasu pierwszego podania po pominięciu dawki.

Zalecenia dotyczące modyfikacji dawki u pacjentów z zaburzeniami aktywności enzymów wątrobowych

W przypadku zwiększenia aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT) lub aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) do wartości >5 x górnej granicy normy (GGN) z towarzyszącym zwiększeniem stężenia bilirubiny, leczenie należy przerwać i nie zaleca się jego wznowiania.

W przypadku zwiększenia aktywności AlAT lub AspAT do wartości >5 x GGN bez towarzyszącego zwiększenia stężenia bilirubiny, leczenie należy przerwać. Leczenie można wznowić w dawce 120 mg podawanej podskórnie co cztery tygodnie po powrocie AlAT i AspAT do wartości prawidłowych i na podstawie oceny stosunku korzyści do ryzyka związanego z leczeniem u danego pacjenta. W przypadku decyzji o wznowieniu leczenia należy ściśle monitorować parametry czynności wątroby, a w przypadku kolejnego zwiększenia aktywności AlAT/AspAT i (lub) zwiększenia stężenia bilirubiny leczenie należy odstawić i nie zaleca się jego wznowiania (patrz punkty 4.4 i 4.8).

Tabela 2: Zalecana dawka podczas wznawiania leczenia po wystąpieniu zwiększenia aktywności aminotransferaz wątrobowych

Ostatnia podana dawka	Zalecana dawka podczas wznawiania leczenia
Mniej niż 12 tygodni	Leczenie należy wznowić stosując zalecaną dawkę, podawaną co 4 tygodnie.
12 tygodni lub dłużej	Leczenie należy wznowić stosując zalecaną dawkę, podawaną w tygodniu 0*, 2, 4, a następnie co 4 tygodnie.

* „0 tygodni” odnosi się do czasu pierwszego podania po wznowieniu leczenia.

Porady dotyczące modyfikacji dawki z powodu neutropenii

Jeśli liczba granulocytów obojętnochłonnych wynosi poniżej $1,0 \times 10^9/l$ i potwierdza się w powtórnym badaniu, należy przerwać leczenie do czasu, gdy liczba granulocytów obojętnochłonnych wyniesie $>1,0 \times 10^9/l$.

Porady dotyczące modyfikacji dawki z powodu malej liczby płytek krwi

Jeśli liczba płytek krwi wynosi mniej niż $75 \times 10^9/l$ i potwierdza się w powtórnym badaniu, należy przerwać leczenie do czasu, gdy liczba płytek krwi wyniesie $\geq 75 \times 10^9/l$.

Szczególne grupy pacjentów

Dzieci i młodzież

Dawkowanie u młodzieży w wieku ≥ 12 lat z masą ciała ≥ 40 kg jest takie samo jak u pacjentów dorosłych (patrz punkty 5.1 i 5.2).

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania i skuteczności satralizumabu u dzieci z masą ciała <40 kg. Dane na ten temat nie są dostępne.

Osoby w podeszłym wieku

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów w wieku ≥ 65 lat (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

Nie przeprowadzono formalnych badań bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności satralizumabu w grupie pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Nie zaleca się modyfikacji dawki u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek o nasileniu łagodnym (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie przeprowadzono badań bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności satralizumabu w grupie pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Dane na ten temat nie są dostępne (patrz punkt 5.2). Podczas leczenia satralizumabem obserwowano zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (patrz punkty 4.4 i 4.8). Dostosowanie dawki, patrz punkt Zalecenia dotyczące modyfikacji dawki u pacjentów z zaburzeniami aktywności enzymów wątrobowych wyżej.

Sposób podawania

Satralizumab podawany jest w postaci podskórnego zastrzyku w dawce 120 mg za pomocą ampułko-strzykawki zawierającej pojedynczą dawkę leku. Należy podać całą zawartość ampułko-strzykawki (1 ml).

Zalecanymi miejscami wykonania wstrzyknięcia są brzuch i udo. Należy zmieniać miejsca wstrzyknięcia i nigdy nie podawać leku w miejsce znamion, blizn lub obszarów, w których skóra jest wrażliwa, zasiniona, zaczerwieniona, twarda lub uszkodzona.

Pełną instrukcję podania satralizumabu zamieszczono w końcowej części ulotki dołączonej do opakowania.

Podawanie przez pacjenta i (lub) opiekuna

Pierwsze wstrzyknięcie należy wykonać pod nadzorem przedstawiciela fachowego personelu medycznego.

Po odpowiednim przeszkoleniu w zakresie sposobu przygotowania i wykonania wstrzyknięcia pacjent dorosły lub opiekun pacjenta może podać wszystkie kolejne dawki satralizumabu samodzielnie w warunkach domowych, jeśli lekarz prowadzący uzna takie postępowanie za odpowiednie oraz stwierdzi, że pacjent dorosły lub opiekun pacjenta jest w stanie wykonać zastrzyk.

Pacjenci lub opiekunowie powinni natychmiast skontaktować się z lekarzem, jeśli u pacjenta wystąpią objawy ciężkiej reakcji alergicznej; należy skonsultować się z lekarzem w celu ustalenia, czy można kontynuować leczenie.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Zakażenia

U pacjentów z aktywnym zakażeniem podanie satralizumabu należy opóźnić do czasu opanowania zakażenia (patrz punkt 4.2).

Zaleca się zachowanie czujności umożliwiającej wczesne wykrycie i rozpoznanie zakażenia u pacjentów leczonych satralizumabem. Leczenie należy opóźnić, jeśli u pacjenta rozwinie się jakiekolwiek poważne zakażenie lub zakażenie oportunistyczne; w takim przypadku należy rozpocząć odpowiednie leczenie prowadząc dalsze monitorowanie. Pacjenci powinni zostać pouczeni o konieczności uzyskania wczesnej pomocy medycznej w przypadku przedmiotowych lub podmiotowych objawów zakażeń, aby ułatwić rozpoznanie zakażeń w odpowiednim czasie. Pacjenci powinni otrzymać kartę ostrzegawczą.

Szczepienia

Ze względu na nieustalone bezpieczeństwo kliniczne nie należy podawać żywych i żywych atenuowanych szczepionek jednocześnie z satralizumabem. Przerwa między podaniem żywych szczepionek a rozpoczęciem leczenia satralizumabem powinna być zgodna z obowiązującymi zaleceniami dotyczącymi środków immunomodulujących lub immunosupresyjnych.

Nie ma dostępnych danych dotyczących skutków podania szczepionek u pacjentów stosujących satralizumab. Zaleca się uaktualnienie statusu szczepień u wszystkich pacjentów przed rozpoczęciem leczenia satralizumabem, zgodnie z obowiązującymi zaleceniami dotyczącymi szczepień.

Enzymy wątrobowe

W czasie leczenia satralizumabem obserwowano łagodne lub umiarkowane zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych, w większości przypadków poniżej 5 x GGN (patrz punkt 4.8).

Należy kontrolować aktywność ALAT i AspAT co cztery tygodnie przez pierwsze trzy miesiące leczenia, następnie co trzy miesiące przez jeden rok, a po tym czasie - według wskazań klinicznych.

Leczenie satralizumabem należy zakończyć u pacjentów z aktywnością ALAT lub AspAT >5x GGN (patrz punkt 4.2).

Liczba granulocytów obojętnochłonnych

Po leczeniu satralizumabem występowało zmniejszenie liczby granulocytów obojętnochłonnych (patrz punkt 4.8).

Liczbę granulocytów obojętnochłonnych należy monitorować przez 4 do 8 tygodni po rozpoczęciu leczenia, a następnie w zależności od wskazań klinicznych. Zalecenia dotyczące przerywania podawania produktu leczniczego, patrz punkt 4.2.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.

Analizy populacyjne farmakokinetyki (PK) nie wykazały wpływu azatiopryny (AZA), doustnych kortykosteroidów (OCs) lub mykofenolanu mofetylu (MMF) na klirens satralizumabu.

Zarówno badania w warunkach *in vitro*, jak i *in vivo*, wykazały, że ekspresja specyficznych wątrobowych enzymów CYP450 (CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 i CYP3A4) ulega zahamowaniu pod wpływem cytokin takich jak IL-6.

Dlatego należy zachować ostrożność podczas rozpoczynania lub wstrzymywania terapii satralizumabem u pacjentów otrzymujących jednocześnie substraty CYP450 3A4, 1A2, 2C9 lub 2C19, zwłaszcza te o wąskim indeksie terapeutycznym (takie jak warfaryna, karbamazepina, fenytoina i teofilina) i w razie potrzeby dostosować dawkę.

Biorąc pod uwagę wydłużony okres półtrwania satralizumabu, działanie satralizumabu może utrzymywać się przez kilka tygodni po zakończeniu leczenia.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie są dostępne dane dotyczące stosowania satralizumabu u kobiet w ciąży. Badania na małpach nie wskazują na niekorzystny wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

W ramach środków ostrożności najlepiej jest unikać stosowania produktu leczniczego Enspryng podczas ciąży.

Karmienie piersią

Nie wiadomo czy satralizumab przenika do mleka kobiet karmiących piersią. Wiadomo, że ludzkie IgG przenikają do mleka w pierwszych dniach po urodzeniu, a wkrótce potem ich stężenie zmniejsza się do małych wartości; z tego względu nie można wykluczyć ryzyka dla karmionych piersią noworodków w tym krótkim okresie. Później stosowanie produktu leczniczego Enspryng podczas karmienia piersią można rozważyć tylko jeśli jest to niezbędne klinicznie.

Płodność

Brak dostępnych danych klinicznych dotyczących wpływu satralizumabu na płodność u ludzi. Badania na zwierzętach nie wykazały upośledzenia płodności samców i samic (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy Enspryng nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8. Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa stosowania

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były: bóle głowy (19,2%), bóle stawów (13,5%), zmniejszenie liczby białych krwinek (13,5%), hiperlipidemia (13,5%) i reakcje związane ze wstrzyknięciem produktu (12,5%).

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

W Tabeli 3. podsumowano działania niepożądane zgłaszane w badaniach klinicznych w związku ze stosowaniem satralizumabu w monoterapii bądź w skojarzeniu z IS.

Działania niepożądane zgłaszane w badaniach klinicznych (Tabela 3.) uszeregowano według klasyfikacji układów i narządów MedDRA. Działania niepożądane przedstawiono za pomocą liczby występujących zdarzeń na 100 pacjentolat oraz za pomocą częstości występowania. Przypisane każdemu działaniu niepożądanemu kategorii częstości występowania oparto na wartościach częstości występowania i następującej konwencji: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$).

Tabela 3: Działania niepożądane

Klasa układów i narządów	Częstość występowania	
	Bardzo często	Często
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		Hipofibrynogenemia
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Hiperlipidemia	
Zaburzenia psychiczne		Bezsenność
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Migrena
Zaburzenia serca		Bradykardia
Zaburzenia naczyniowe		Nadciśnienie tętnicze
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia		Alergiczny nieżyt błony śluzowej nosa
Zaburzenia żołądka i jelit		Zapalenie błony śluzowej żołądka
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Wysypka, świąd
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bóle stawów	Szttywność mięśniowo-szkieletowa
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Reakcje związane ze wstrzyknięciem	Obrzęki obwodowe
Badania diagnostyczne	Zmniejszenie liczby białych krwinek	Zmniejszenie liczby granulocytów obojętnochłonnych, zmniejszenie liczby płytek krwi, zwiększenie aktywności aminotransferaz, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi, zwiększenie masy ciała

Opis wybranych działań niepożądanychReakcje związane ze wstrzyknięciem

Reakcje związane ze wstrzyknięciem obserwowane u pacjentów leczonych satralizumabem były głównie łagodne do umiarkowanych, a większość z nich wystąpiła w ciągu 24 godzin po wstrzyknięciu. Najczęstszymi zgłaszanymi symptomami ogólnoustrojowymi były biegunka i bóle głowy. Najczęściej zgłaszanymi działaniami w miejscu wstrzyknięcia były: zaczerwienienie, rumień, świąd, wysypka i ból.

Masa ciała

W okresie leczenia metodą podwójnie ślepej próby obserwowano zwiększenie masy ciała o $\geq 15\%$ względem wartości początkowej u 3,8% pacjentów leczonych satralizumabem (w monoterapii lub w skojarzeniu z IS) w porównaniu z 2,7% pacjentów otrzymujących placebo (lub w skojarzeniu z IS).

Nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnychNeutrofile

W okresie leczenia metodą podwójnie zaślepionej próby zmniejszenie liczby neutrofili odnotowano u 31,7% pacjentów leczonych satralizumabem (w monoterapii lub w skojarzeniu z IS) w porównaniu z 21,6% pacjentów stosujących placebo (lub placebo w skojarzeniu z IS). W większości przypadków zmniejszenie liczby neutrofili miało charakter przemijający lub przerywany.

U 9,6% pacjentów stosujących satralizumab liczba neutrofili była niższa niż $1 \times 10^9/l$, a w grupie placebo (lub w grupie placebo w skojarzeniu z IS) takie wartości odnotowano w 5,4% przypadków.

Płytki krwi

W okresie leczenia metodą podwójnie zaślepionej próby zmniejszenie liczby płytek krwi (poniżej $150 \times 10^9/l$) odnotowano u 24,0% pacjentów leczonych satralizumabem (w monoterapii lub w skojarzeniu z IS) w porównaniu z 9,5% pacjentów stosujących placebo lub placebo w skojarzeniu z IS.

Zmniejszone wartości płytek krwi nie były związane ze zdarzeniami krwotocznymi.

W większości przypadków zmniejszona liczba płytek krwi miała charakter przemijający, a wartości nie spadały poniżej $75 \times 10^9/l$.

Enzymy wątrobowe

W okresie leczenia metodą podwójnie zaślepionej próby zwiększenie aktywności AlAT lub AspAT wystąpiło odpowiednio u 27,9% i 18,3% pacjentów leczonych satralizumabem (w monoterapii lub w skojarzeniu z IS) w porównaniu z 12,2% i 13,5% pacjentów stosujących placebo lub placebo w skojarzeniu z IS. W większości przypadków poziomy nie przekraczały wartości 3 x GGN i miały charakter przemijający, ustępowały bez konieczności przerywania leczenia satralizumabem.

Zwiększenie aktywności AlAT lub AspAT do wartości >3 x GGN wystąpiło odpowiednio u 2,9% i 1,9% pacjentów leczonych satralizumabem (w monoterapii lub w skojarzeniu z IS). Wzrosty te nie wiązały się ze wzrostem wartości bilirubiny całkowitej.

U jednego (1%) pacjenta stosującego satralizumab w skojarzeniu z IS zaobserwowano zwiększenie aktywności AlAT do wartości powyżej 5 x GGN po 4 tygodniach od rozpoczęcia leczenia; po odstawieniu satralizumabu wartości te uległy normalizacji, a leczenie satralizumabem nie było wznawiane u tego pacjenta (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Parametry lipidowe

W okresie leczenia metodą podwójnie zaślepionej próby odnotowano zwiększenie stężenia cholesterolu całkowitego do wartości powyżej 7,75 mmol/l u 10,6% pacjentów otrzymujących satralizumab (w monoterapii lub w skojarzeniu z IS) w porównaniu z 1,4% pacjentów otrzymujących placebo (lub placebo w skojarzeniu z IS). Zwiększenie stężenia trójglicerydów powyżej 3,42 mmol/l zgłaszano u 20,2% pacjentów otrzymujących satralizumab w porównaniu z 10,8% pacjentów otrzymujących placebo.

Dzieci i młodzież

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność satralizumabu były badane u 9 dzieci w wieku ≥ 12 lat. Oczekiwana częstość występowania, rodzaj i nasilenie działań niepożądanych u dzieci w wieku od 12 lat są takie same jak u pacjentów dorosłych.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

W sytuacji przedawkowania, pacjenta należy ściśle monitorować, a także wdrożyć konieczne leczenie objawowe i w razie potrzeby wprowadzić środki wspomagające.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki immunosupresyjne, inhibitory interleukiny, kod ATC: L04AC19

Mechanizm działania

Satralizumab to rekombinowane humanizowane przeciwciało monoklonalne (ang. *monoclonal antibody*, mAb) z klasy immunoglobuliny G2 (IgG2), które wiąże się z rozpuszczalnym i związanym z błoną komórkową ludzkim receptorem IL-6 (IL-6R), zapobiegając w ten sposób dalszej sygnalizacji IL-6 za pośrednictwem tych receptorów.

Stężenie IL-6 w płynie mózgowo-rdzeniowym i surowicy jest podwyższone w okresach aktywności choroby u pacjentów z NMO i NMOSD. Funkcje IL-6 są związane z patogenezą NMO i NMOSD, np. z aktywacją limfocytów B, różnicowaniem limfocytów B do plazmoblastów i produkcją patologicznych autoprzeciwciał np. przeciwko AQP4 - białku kanału wodnego, ulegającym ekspresji w OUN głównie na astrocytach, aktywacją i różnicowaniem limfocytów Th17, hamowaniem limfocytów T regulatorowych i zmianami przepuszczalności bariery krew-mózg.

Działanie farmakodynamiczne

W badaniach klinicznych oceniających satralizumab w leczeniu NMO i NMOSD obserwowano obniżenie poziomu białka C-reaktywnego (CRP) i fibrynogenu oraz zmniejszenie aktywności układu dopełniacza (C3, C4 i CH50).

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania satralizumabu oceniono w dwóch kluczowych badaniach klinicznych fazy III u pacjentów z NMOSD (z rozpoznaniem NMO [kryteria Wingerchucka 2006] z obecnością lub brakiem przeciwciał IgG przeciwko AQP4 lub z rozpoznaniem NMOSD [kryteria Wingerchucka 2007] z obecnością przeciwciał IgG przeciwko AQP4).

Do badania BN40898 włączono pacjentów dorosłych i młodzież z NMOSD w wieku od 12 do 74 lat leczonych stabilną IS, z co najmniej 2 rzutami choroby w ciągu ostatnich 2 lat poprzedzających wizytę screeningową (z co najmniej jednym rzutem w ciągu 12 miesięcy przed screenowaniem) oraz z wynikiem na rozszerzonej skali niesprawności ruchowej (EDSS) wynoszącym od 0 do 6,5, natomiast do badania BN40900 włączono pacjentów dorosłych w wieku od 18 do 74 lat nieleczonych IS, z co najmniej 1 rzutem lub pierwszym rzutem choroby w ciągu ostatnich 12 miesięcy poprzedzających wizytę przesiewową i EDSS wynoszącym od 0 do 6,5.

Do obu badań włączono około 30% pacjentów z NMO z ujemnym statusem przeciwciał AQP4-IgG.

Skuteczność w obu badaniach oceniano na podstawie czasu do pierwszego rzutu potwierdzonego przez niezależną Komisję ds. Klinicznych Punktów Końcowych (ang. *Clinical Endpoint Committee*, CEC), przy czym rzut definiowano na podstawie określonych a priori kryteriów pogorszenia w skali EDSS i skali systemu czynnościowego (ang. *functional system score*, FSS), ocenianych w ciągu 7 dni po zgłoszeniu objawów przez pacjenta (potwierdzony rzut).

Badanie BN40898 (zwane też badaniem SA-307JG lub SAkuraSky)

Badanie BN40898 było randomizowanym, wielośrodkowym badaniem klinicznym prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z kontrolą placebo, oceniającym działanie satralizumabu w skojarzeniu ze stabilną terapią immunosupresyjną (kortykosteroidy doustne do dawki 15 mg na dobę [dawka równoważna prednizolonu], AZA do 3 mg/kg na dobę lub MMF do 3000 mg na dobę; u młodzieży stosowano skojarzenie AZA i kortykosteroidów doustnych lub MMF i kortykosteroidów doustnych). W podwójnie zaślepionym okresie badania wzięło udział 83 pacjentów z dodatnim lub ujemnym statusem przeciwciał AQP4-IgG (76 osób dorosłych i 7 pacjentów w wieku młodzieńczym). Pacjenci otrzymali 3 pierwsze pojedyncze dawki satralizumabu w wysokości 120 mg lub odpowiadającego mu placebo we wstrzyknięciu podskórnym w okolicę skóry brzucha lub uda co 2 tygodnie przez pierwsze 4 tygodnie leczenia, a następnie co 4 tygodnie.

Schemat badania oraz charakterystykę wyjściową badanej populacji przedstawia tabela 4.

Tabela 4: Schemat badania i charakterystyka wyjściowa pacjentów z dodatnim statusem przeciwciał AQP4-IgG w badaniu BN40898

Nazwa badania	Badanie BN40898 (dodatni status przeciwciał AQP4-IgG: N=55; ITT*: N=83)	
Schemat badania		
Badana populacja	Pacjenci dorośli i młodzież z NMO lub NMOSD stosujący stabilną IS Wiek 12-74 lat, ≥2 rzuty w przebiegu 2 lat przed oceną przesiewową (co najmniej jeden nawrót w okresie 12 miesięcy przed oceną przesiewową), wynik od 0 do 6,5 w skali EDSS	
Czas trwania badania dla oceny skuteczności	Czas trwania uzależniony od występowania zdarzeń** (26 potwierdzonych rzutów) Mediana czasu obserwacji: satralizumab 139,4 tygodnia, placebo 40,2 tygodnia (w populacji ITT odpowiednio: 115,1 tygodnia i 42,5 tygodnia)	
Grupy leczenia, stosunek randomizacji 1:1	Grupa A: satralizumab 120 mg podawany podskórnie Grupa B: placebo	
Charakterystyka wyjściowa pacjentów z dodatnim statusem przeciwciał AQP4-IgG	Satralizumab + IS (n=27)	Placebo + IS (n=28)
Rozpoznanie, n (%): NMO	19 (70,4)	14 (50,0)
NMOSD	8 (29,6)	14 (50,0)
Średni wiek w latach (SD) (Min.-Maks.)	44,4 (15,7) (13-73)	43,4 (12,9) (14-65)
Pacjenci w podeszłym wieku (≥65 lat), n (%)	3 (11,1)	1 (3,6)
Młodzież (≥12 do <18 lat), n (%)	1 (3,7)	2 (7,1)
Rozkład płci, n (%) mężczyźni/ n (%) kobiety	0 / 27 (100)	0 / 28 (100)
Leczenie immunosupresyjne (IS), n (%): Kortykosteroidy doustne (OCs)	14 (51,9)	13 (46,4)
Azatiopryna (AZA)	11 (40,7)	11 (39,3)
Mykofenolan mofetylu (MMF)	1 (3,7)	3 (10,7)
AZA + OCs***	0	0
MMF + OCs***	1 (3,7)	1 (3,6)

* Zgodna z intencją leczenia (ang. intention-to-treat, ITT)

** Pacjenci otrzymujący terapię doraźną bez potwierdzonego rzutu mogli rozpocząć okres OLE badania i zostali wyłączeni z podstawowej analizy skuteczności

*** Skojarzenie dozwolone u pacjentów w wieku młodzieńczym

Badanie BN40900 (zwane też badaniem SA-309JG lub SAkuraStar)

Badanie BN40900 było randomizowanym, wieloośrodkowym badaniem klinicznym prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z kontrolą placebo, oceniającym działanie satralizumabu w monoterapii w porównaniu do placebo. W badaniu wzięło udział 95 pacjentów z dodatnim lub ujemnym statusem przeciwciał AQP4-IgG. Pacjenci otrzymali 3 pierwsze pojedyncze dawki satralizumabu w wysokości 120 mg lub odpowiadającego mu placebo we wstrzyknięciu podskórnym w okolicę skóry brzucha lub uda co 2 tygodnie przez pierwsze 4 tygodnie leczenia, a następnie co 4 tygodnie.

Schemat badania oraz charakterystykę wyjściową badanej populacji przedstawia tabela 5.

Tabela 5: Schemat badania i charakterystyka wyjściowa pacjentów z dodatnim statusem przeciwciał AQP4-IgG w badaniu BN40900

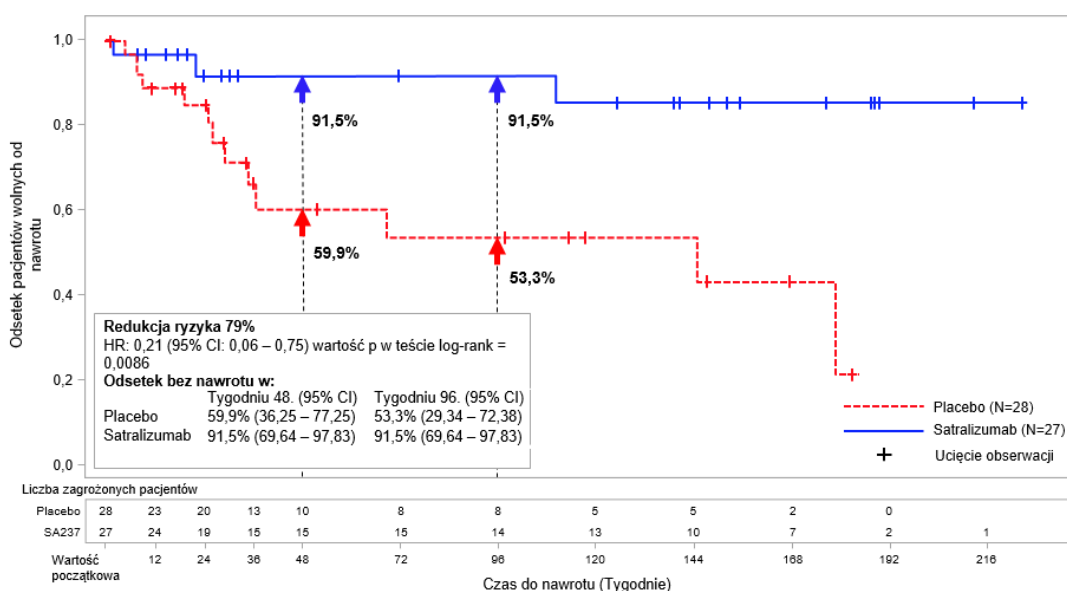
Nazwa badania	Badanie BN40900 (dodatni status przeciwciał AQP4-IgG: N=64; ITT*:N=95)	
	Schemat badania	
Badana populacja	Pacjenci dorośli z NMO lub NMOSD Wiek 18-74 lat, ≥ 1 nawrót lub pierwszy rzut w okresie ostatnich 12 miesięcy przed oceną przesiewową, EDSS: od 0 do 6,5 Pacjentów wcześniej nie leczono lub otrzymywali oni leczenie zapobiegające rzutom NMOSD.	
Czas trwania badania dla oceny skuteczności	Czas trwania uzależniony od występowania zdarzeń (44 potwierdzone rzuty lub upływanie 1,5 roku od randomizacji ostatniego włączonego do badania pacjenta w zależności od tego, co wystąpiło wcześniej) Mediana czasu obserwacji: satralizumab 96,7 tygodnia, placebo 60,1 tygodnia (w populacji ITT odpowiednio: 95,4 tygodnia i 60,5 tygodnia)	
Grupy leczenia, stosunek randomizacji 2:1	Monoterapia: Grupa A: satralizumab 120 mg podawany podskórnie Grupa B: placebo	
Charakterystyka wyjściowa pacjentów z dodatnim statusem przeciwciał AQP4-IgG	Satralizumab (n=41)	Placebo (n=23)
Rozpoznanie, n (%): NMO NMOSD	26 (63,4) 15 (36,6)	15 (65,2) 8 (34,8)
Średni wiek w latach (SD) (Min.-Maks.)	46,0 (12,0) (22-70)	40,1 (11,5) 20-56
Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat), n (%)	1 (2,4)	0
Rozkład płci, n (%) mężczyźni/ n (%) kobiety	10 (24,4) / 31 (75,6)	1 (4,3) / 22 (95,7)

* Zgodna z intencją leczenia (ITT)

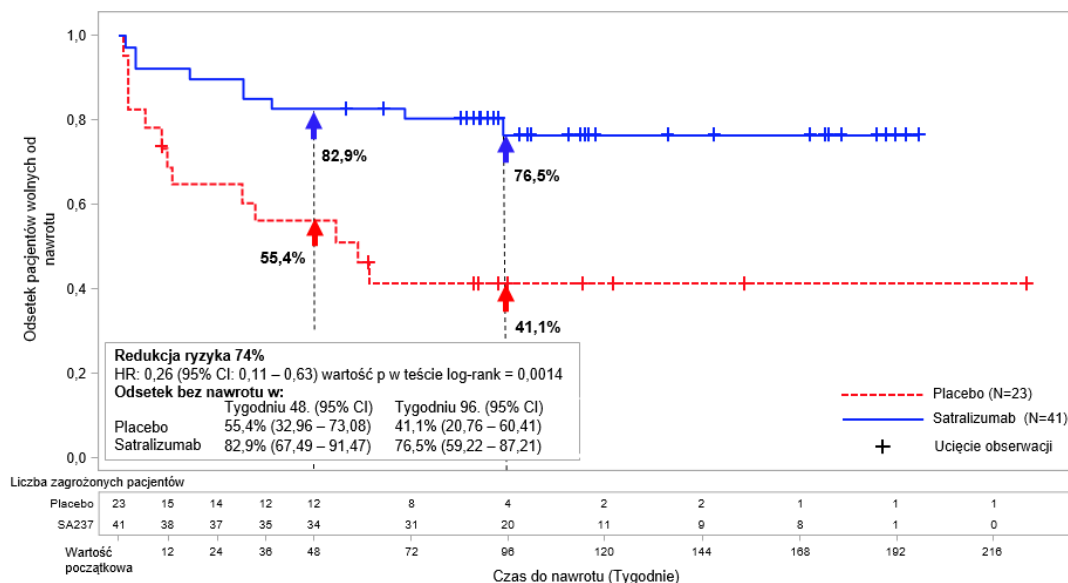
Podstawowa ocena skuteczności

U pacjentów z dodatnim statusem przeciwciał AQP4-IgG ryzyko względne występowania potwierdzonego rzutu w badaniu BN40898 było zmniejszone o 79% (współczynnik ryzyka [ang. hazard ratio] HR [95% CI]: 0,21 [0,06–0,75]), a w badaniu BN40900 o 74% (HR [95% CI]: 0,26 [0,11–0,63]) (patrz Ryciny 1 i 2). Po połączeniu danych z badań BN40898 i BN40900 leczenie z użyciem satralizumabu w monoterapii lub w skojarzeniu z IS prowadziło do 75% redukcji ogólnego ryzyka (HR [95% CI]: 0,25 [0,12–0,50]) u pacjentów z dodatnim statusem przeciwciał AQP4-IgG. W tygodniu 48. 85,7% pacjentów z dodatnim statusem przeciwciał AQP4-IgG, którzy stosowali satralizumab w skojarzeniu z IST lub w monoterapii, oceniono jako wolnych od rzutu w porównaniu do 58,7% w grupie placebo. W tygodniu 96. 81,4% pacjentów z dodatnim statusem przeciwciał AQP4-IgG, którzy stosowali satralizumab w skojarzeniu z IST lub w monoterapii, oceniono jako wolnych od rzutu w porównaniu do 47,2% w grupie placebo. Skuteczność nie była istotna u pacjentów z ujemnym statusem przeciwciał AQP4-IgG.

Rycina 1: Badanie BN40898 - czas do wystąpienia pierwszego potwierdzonego rzutu u pacjentów z dodatnim statusem przeciwciał AQP4-IgG podczas podwójnie zaślepionego okresu badania



Rycina 2: Badanie BN40900 - czas do wystąpienia pierwszego potwierdzonego rzutu u pacjentów z dodatnim statusem przeciwciał AQP4-IgG podczas podwójnie zaślepiętego okresu badania



Leczenie satralizumabem u pacjentów z dodatnim statusem przeciwciał AQP4-IgG zmniejszyło roczny wskaźnik potwierdzonych rzutów (ARR) o 88% (stosunek częstości [RR]=0,122; 95% CI: 0,027 - 0,546; p=0,0039) w badaniu BN40898 i o 90% (RR=0,096, 95% CI: 0,020 - 0,473; p=0,0086) w badaniu BN40900 w porównaniu z leczeniem placebo.

W porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo potrzeba zastosowania terapii doraźnej (np. kortykosteroidów, dożylnego podania immunoglobulin i (lub) aferezy [w tym plazmaferezy lub wymiany osocza]) była mniejsza u pacjentów z dodatnim statusem przeciwciał AQP4-IgG leczonych satralizumabem o 61% (iloraz szans [OR]=0,3930; 95% CI: 0,1343 - 1,1502; p=0,0883) w badaniu BN40898 i o 74% (OR = 0,2617; 95% CI: 0,0862 - 0,7943; p=0,0180) w badaniu BN40900.

Leczenie satralizumabem u pacjentów z dodatnim statusem przeciwciał AQP4-IgG zmniejszyło ryzyko wystąpienia ciężkiego rzutu (definiowanego jako zwiększenie wyniku w skali EDSS o ≥ 2 punkty względem wcześniejszej oceny w skali EDSS) o 85% (czas do ciężkiego potwierdzonego rzutu podczas podwójnie zaślepiętego okresu badania; HR=0,15; 95% CI: 0,02 - 1,25; p=0,0441) w badaniu BN40898 i o 79% (HR=0,21; 95% CI: 0,05 - 0,91; p=0,0231) w badaniu BN40900 w porównaniu z leczeniem placebo.

Najważniejsze drugorzędowe punkty końcowe

W badaniach BN40898 i BN40900 nie osiągnięto zmiany w zakresie odczuwania bólu lub zmęczenia pomiędzy stanem wyjściowym a 24. tygodniem.

Otwarta kontynuacja badania

Analizy danych długoterminowych, obejmujące otwartą kontynuację badania (ang. *open-label extension*, OLE) (na podstawie rzutów leczonych z zastosowaniem terapii doraźnych) wykazały, że odpowiednio 58% i 73% pacjentów z dodatnim statusem przeciwciał AQP4-IgG leczonych satralizumabem pozostawało wolnych od rzutu choroby po 120 tygodniach leczenia, gdy satralizumab był podawany w leczeniu skojarzonym lub w monoterapii.

Immunogenność

W badaniu fazy III BN40898 (w skojarzeniu z IS) oraz w badaniu fazy III BN40900 (w monoterapii) przeciwciała przeciwlekowe (ang. *anti-drug-antibodies*, ADAs) obserwowano w okresie podwójnie zaślepionym u odpowiednio 41% i 71% pacjentów stosujących satralizumab. Zdolność przeciwciał ADA do neutralizacji wiązania satralizumabu nie jest znana.

Ekspozycja na lek była niższa u pacjentów z przeciwciałami ADA, ale nie stwierdzono ich wpływu na bezpieczeństwo. Nie stwierdzono też wyraźnego wpływu na skuteczność ani na farmakodynamiczne markery związania białka docelowego.

Leczenie satralizumabem prowadziło do zbliżonej redukcji ryzyka występowania potwierdzonych rzutów u pacjentów uczestniczących w omawianych badaniach fazy III pomimo różnic w wartościach przeciwciał ADA między tymi badaniami.

Dzieci i młodzież

Do badania BN40898 w podwójnie zaślepionym okresie leczenia włączono 7 pacjentów w wieku młodzieńczym. Średnia wieku wynosiła 15,4 lata, a mediana masy ciała 79,6 kg. Większość pacjentów stanowiły dziewczęta (n=6). Czterech pacjentów było rasy białej, 2 czarnej/Afroamerykanie i 1 azjatyckiej. W trzech przypadkach (42,9%) stwierdzono dodatni status przeciwciał AQP4-IgG w czasie oceny przesiewowej (2 w grupie placebo i 1 w grupie satralizumabu). Podczas podwójnie zaślepionego okresu badania potwierdzony rzut odnotowano u 1 z 3 pacjentów w grupie placebo i 1 z 4 pacjentów w grupie stosującej satralizumab. Z uwagi na małą liczebność próby nie oszacowano dla tej podgrupy pacjentów współczynnika ryzyka występowania pierwszorzędnego punktu końcowego, którym był czas do wystąpienia pierwszego potwierdzonego rzutu. Do otwartego okresu tego badania włączono jeszcze dwóch nastoletnich pacjentów.

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Enspryng w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu NMOSD (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Właściwości farmakokinetyczne satralizumabu opisano zarówno u zdrowych ochotników pochodzenia japońskiego, jak i u zdrowych ochotników rasy kaukaskiej, a także u pacjentów z NMO i NMOSD. Właściwości farmakokinetyczne u pacjentów z NMO i NMOSD stosujących dawkę zalecaną scharakteryzowano za pomocą metod analizy populacyjnej PK w oparciu o dane 154 pacjentów.

Profil stężenia satralizumabu w czasie został precyzyjnie określony u pacjentów z NMO lub NMOSD na podstawie modelu dwukompartimentowego w analizie populacyjnej PK, uwzględniając równoległą eliminację liniową i zależną od celu (stała Michaelisa-Mentena) oraz wchłanianie pierwszego rzędu po podaniu podskórnym. Klirens i parametry objętościowe satralizumabu skalowano alometrycznie według masy ciała (na podstawie funkcji mocy ze stałym współczynnikiem mocy wynoszącym 0,75 dla klirensu i 1 dla parametrów objętościowych). Wykazano, że masa ciała jest istotną współzmienną: klirens i V_c dla pacjentów o masie ciała 123 kg (centyl 97,5 rozkładu masy ciała) zwiększyły się odpowiednio o 71,3% i 105% w porównaniu z pacjentem o masie ciała 60 kg.

Stan stacjonarny osiągnięto po okresie podawania dawek nasycających (8 tygodni) z następującymi wartościami dla C_{min} , C_{max} i AUC (średnia ($\pm$ SD)): C_{min} : 19,7 (12,2) mcg/ml, C_{max} : 31,5 (14,9) mcg/ml i AUC: 737 (386) mcg.ml na dobę.

Wchłanianie

Stała szybkości wchłaniania satralizumabu wynosi 0,0104 /h, co przekłada się 3-dniowy (66 godzin) okres półtrwania w fazie wchłaniania przy stosowaniu zalecanej dawki (patrz punkt 4.2). Biodostępność jest wysoka (85,4%).

Dystrybucja

Dystrybucja satralizumabu jest dwufazowa. Centralna objętość dystrybucji wynosi 3,46 l, a objętość obwodowa 2,07 l. Klirens międzyprzebiegowy wynosił 14 ml/h.

Metabolizm

Metabolizm satralizumabu nie był bezpośrednio badany, ponieważ przeciwciała monoklonalne są głównie usuwane na drodze katabolizmu.

Eliminacja

Klirens całkowity satralizumabu jest zależny od stężenia. Klirens liniowy (odpowiadający za około połowę całkowitego klirensu w stanie stacjonarnym przy stosowaniu dawki zalecanej u pacjentów z NMO i NMOSD) oszacowano na 2,50 ml/h. Okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi około 30 dni (zakres 22-37 dni) na podstawie połączonych danych z 3 badań.

Szczególne grupy pacjentów

Analizy populacyjne farmakokinetyki u pacjentów dorosłych z NMO i NMOSD wykazały, że wiek, płeć i rasa pacjentów nie miały istotnego wpływu na parametry farmakokinetyczne satralizumabu. Choć masa ciała wpływa na parametry farmakokinetyczne satralizumabu nie zaleca się dostosowania dawek uwzględniając którąkolwiek ze wspomnianych cech demograficznych.

Dzieci i młodzież

Dane uzyskane w grupie 8 pacjentów w wieku młodzieńczym [13-17 lat] stosujących schemat dawkowania przewidziany dla osób dorosłych wykazały, że populacyjne parametry farmakokinetyczne satralizumabu nie różnią się istotnie od parametrów obserwowanych w grupie pacjentów dorosłych. Dlatego nie jest konieczne dostosowanie dawki.

Osoby w podeszłym wieku

Nie przeprowadzono badań oceniających farmakokinetykę satralizumabu w pacjentów w wieku ≥ 65 lat, ale w badaniach klinicznych BN40898 i BN40900 uczestniczyli pacjenci w wieku od 65 do 74 lat.

Zaburzenia czynności nerek

Nie przeprowadzono formalnych badań oceny wpływu zaburzeń czynności nerek na farmakokinetykę satralizumabu. Jednak w badaniach klinicznych III fazy uczestniczyli pacjenci z zaburzeniami czynności nerek o nasileniu łagodnym (klirens kreatyniny ≥ 50 ml/min i < 80 ml/min). Analiza populacyjna farmakokinetyki wskazuje na brak wpływu zaburzeń czynności nerek na farmakokinetykę satralizumabu, co jest zgodne ze znanymi mechanizmami klirensu satralizumabu. W związku z czym nie wymaga się dostosowania dawki.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie przeprowadzono formalnych badań oceny wpływu zaburzeń czynności wątroby na farmakokinetykę satralizumabu (patrz punkt 4.2).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne nie wykazały szczególnych zagrożeń dla ludzi na podstawie typowych badań bezpieczeństwa farmakologicznego, badań toksyczności dawek wielokrotnych oraz toksyczności reprodukcyjnej i rozwojowej.

Karcynogenność

Nie przeprowadzono badań dotyczących karcynogenności satralizumabu na gryzoniach. W trwających 6 miesięcy badaniach toksyczności przewlekłej na makakach jawańskich nie obserwowano zmian rozrostowych.

Genotoksyczność

Nie przeprowadzono badań dotyczących potencjalnego działania mutagennego satralizumabu. Przeciwciała nie powinny wykazywać działania na DNA

Toksyczny wpływ na reprodukcję

Leczenie w okresie prenatalnym i ekspozycja postnatalna na satralizumab u ciężarnych małp i ich potomstwa nie wywołało działań niepożądanych u samic oraz nie miało wpływu na rozwój płodu, wynik ciąży oraz przeżycie i rozwój potomstwa, w tym na zdolność uczenia się.

Stężenie satralizumabu w mleku było bardzo niskie (<0,9% odpowiadającego mu stężenia w osoczu matki).

Płodność

Podczas długotrwałego leczenia małp satralizumabem nie stwierdzono wpływu na płodność samic i samców.

Zespół uwalniania cytokin

Na podstawie badań *in vitro* z użyciem krwi ludzi ryzyko uwalniania cytokin prozapalnych podczas stosowania satralizumabu uznaje się za niskie pod kątem częstości występowania i wzrostu poziomu cytokin.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Histydyna
Kwas asparaginowy
Arginina
Poloksamer 188
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C) .

Nie zamrażać. Nie stosować strzykawki, jeśli uległa zamrożeniu.

Strzykawkę należy zawsze przechowywać w suchym miejscu.

Ampułko-strzykawkę należy przechowywać w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem i wilgocią.

Jeśli produkt nie jest otwarty i jest przechowywany w opakowaniu zewnętrznym, strzykawka może być wyjęta z lodówki i pozostawiona w temperaturze poniżej 30°C na okres do 8 dni. Po okresie przechowywania w temperaturze pokojowej produktu nie należy z powrotem wkładać do lodówki, ale należy go zużyć lub wyrzucić.

6.5. Rodzaj i zawartość opakowania

1 ml roztworu w ampułko-strzykawce (polimerowej) z zamontowaną igłą ze stali nierdzewnej, wyposażonej w polipropylenową, sztywną osłonę igły z gumy chlorobutylowej i zamkniętej tłokiem zakończonym korkiem z gumy chlorobutylowej. Ampułko-strzykawka zawiera etykietę i składa się z automatycznej osłony igły, tłoku strzykawki i poszerzonego kołnierza strzykawki (EFF).

Wielkości opakowań: opakowanie zawierające 1 ampułko-strzykawkę oraz opakowanie zbiorcze zawierające 3 (3 opakowania po 1) ampułko-strzykawki. Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Po wyjęciu opakowania z lodówki należy otworzyć zamknięte fabrycznie pudełko i ostrożnie wyjąć ampułko-strzykawkę, trzymając za korpus strzykawki. Ważne jest, aby przed przystąpieniem do procedury podania produktu poczekać 30 minut, aż ampułko-strzykawka osiągnie temperaturę pokojową.

Nie należy stosować produktu leczniczego, gdy płyn jest mętny, przebarwiony lub zawiera widoczne cząstki, bądź gdy jakkolwiek część ampułko-strzykawki wydaje się być uszkodzona.

Produkt należy wstrzyknąć zaraz po zdjęciu nasadki igły i nie później niż po 5 minutach w celu zapobiegnięcia wysychaniu produktu leczniczego i zablokowaniu igły. W przypadku, gdy ampułko-strzykawka nie zostanie użyta w ciągu 5 minut od zdjęcia nasadki, produkt należy wyrzucić umieszczając go w pojemniku odpornym na przekłucie, i zastosować nową ampułko-strzykawkę.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Niemcy

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/21/1559/001

EU/1/21/1559/002

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 24 czerwca 2021

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia:

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ
ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA
ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE
DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA
PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy biologicznej substancji czynnej

Chugai Pharma Manufacturing Co., Ltd.
5-1, Ukima 5-Chome, Kita-ku,
Tokio, 115-8543
Japonia

WuXi Biologics Co., Ltd.
108 Meiliang Road
Mashan, Binhu District
Wuxi, Jiangsu, 214092
Chiny

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Niemcy

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (RMP)**

Podmiot odpowiedzialny (MAH) podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

- **Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka**

Przed wprowadzeniem produktu leczniczego Enspryng w każdym kraju członkowskim, podmiot odpowiedzialny musi uzgodnić treść i format karty ostrzegawczej dla pacjenta, sposoby jej dystrybucji i wszystkie inne aspekty karty, z właściwymi krajowymi władzami.

Karta ostrzegawcza dla pacjenta ma na celu wzmocnienie komunikacji na temat ryzyka zakażeń/ciężkich zakażeń, zapewnienie, że pacjenci wcześniej zwrócą się o pomoc medyczną w przypadku przedmiotowych lub podmiotowych objawów zakażeń, aby ułatwić rozpoznanie zakażeń w odpowiednim czasie, oraz zapewnienie, że fachowy personel medyczny jest świadomy potrzeby podjęcia w odpowiednim czasie właściwych działań.

W każdym kraju członkowskim, gdzie produkt leczniczy Enspryng jest wprowadzony na rynek, podmiot odpowiedzialny zapewni, że cały fachowy personel medyczny i pacjenci/opiekunowie, którzy będą przepisywać, wydawać, podawać lub stosować produkt leczniczy Enspryng, mają dostęp/otrzymali kartę ostrzegawczą dla pacjenta.

Karta ostrzegawcza dla pacjenta zawiera:

- informację, że leczenie produktem leczniczym Enspryng może zwiększyć ryzyko zakażeń
- ostrzeżenie o konieczności szybkiego zwrócenia się o pomoc medyczną w przypadku wystąpienia przedmiotowych lub podmiotowych objawów zakażeń
- ostrzeżenie dla fachowego personelu medycznego leczącego pacjenta w dowolnym momencie, w tym w stanach nagłych, o tym że pacjent stosuje produkt leczniczy Enspryng
- dane kontaktowe lekarza przepisującego produkt leczniczy Enspryng

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO TEKSTUROWE ZEWNĘTRZNE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Enspryng 120 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
satralizumab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda ampułko-strzykawka zawiera 120 mg satralizumabu

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: histydyna, kwas asparaginowy, arginina, poloksamer 188, woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań

1 ampułko-strzykawka

120 mg/1 ml

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie podskórne

Wyłącznie do jednorazowego użycia

Przed użyciem należy wyjąć strzykawkę z opakowania zewnętrznego i pozostawić ją w temperaturze pokojowej przez 30 minut.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.

Nie zamrażać.

Przechowywać ampulko-strzykawkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem i wilgocią.

Jeśli lek Enspryng nie jest otwarty i jest przechowywany w opakowaniu zewnętrznym, może być wyjęty z lodówki i pozostawiony w temperaturze poniżej 30°C na okres do 8 dni.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Niemcy

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/21/1559/001 1 ampulko-strzykawka

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

enspryng 120 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO TEKSTUROWE ZEWNĘTRZNE DLA OPAKOWANIA ZBIORCZEGO (Z BLUE BOX)****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Enspryng 120 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
satralizumab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda ampułko-strzykawka zawiera 120 mg satralizumabu

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: histydyna, kwas asparaginowy, arginina, poloksamer 188, woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań

Opakowanie zbiorcze: 3 (3 opakowania po 1) ampułko-strzykawki
120 mg/1 ml

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie podskórne

Wyłącznie do jednorazowego użycia

Przed użyciem należy wyjąć strzykawkę z opakowania zewnętrznego i pozostawić ją w temperaturze pokojowej przez 30 minut.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.

Nie zamrażać.

Przechowywać ampulko-strzykawkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem i wilgocią.

Jeśli lek Enspryng nie jest otwarty i jest przechowywany w opakowaniu zewnętrznym, może być wyjęty z lodówki i pozostawiony w temperaturze poniżej 30°C na okres do 8 dni.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Niemcy

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/21/1559/002 3 ampulko-strzykawki (3 opakowania po 1)

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

enspryng 120 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO TEKSTUROWE WEWNĘTRZNE OPAKOWANIA ZBIORCZEGO (BEZ BLUE BOX)****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Enspryng 120 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
satralizumab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda ampułko-strzykawka zawiera 120 mg satralizumabu

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: histydyna, kwas asparaginowy, arginina, poloksamer 188, woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań

1 ampułko-strzykawka. Element opakowania zbiorczego, nie może być sprzedawany osobno.
120 mg/1 ml

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie podskórne

Wyłącznie do jednorazowego użycia

Przed użyciem należy wyjąć strzykawkę z opakowania zewnętrznego i pozostawić ją w temperaturze pokojowej przez 30 minut.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.

Nie zamrażać.

Przechowywać ampulko-strzykawkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem i wilgocią.

Jeśli lek Enspryng nie jest otwarty i jest przechowywany w opakowaniu zewnętrznym, może być wyjęty z lodówki i pozostawiony w temperaturze poniżej 30°C na okres do 8 dni.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Niemcy

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/21/1559/002 3 ampulko-strzykawki (3 opakowania po 1)

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

enspryng 120 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA AMPUŁKO-STRZYKAWKI

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Enspryng 120 mg płyn do wstrzykiwań
satralizumab
SC

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

120 mg/1 ml

6. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Enspryng 120 mg roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce satralizumab

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Dodatkowo do tej ulotki lekarz przekaze pacjentowi kartę ostrzegawczą, która zawiera ważne informacje dotyczące bezpieczeństwa, o których pacjent powinien wiedzieć przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia lekiem Enspryng. Kartę ostrzegawczą należy zawsze mieć przy sobie.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Enspryng i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Enspryng
3. Jak stosować lek Enspryng
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Enspryng
6. Zawartość opakowania i inne informacje

Instrukcja użycia

1. Co to jest lek Enspryng i w jakim celu się go stosuje

Co to jest lek Enspryng

Substancją czynną leku Enspryng jest satralizumab. Jest to rodzaj białka zwanego przeciwciałem monoklonalnym. Przeciwciało monoklonalne zostało opracowane w celu rozpoznawania i przyłączania się do specyficznej substancji w organizmie.

W jakim celu stosuje się lek Enspryng

Lek Enspryng stosuje się w leczeniu chorób ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego (ang. *neuromyelitis optica spectrum disorders*, NMOSD) u pacjentów dorosłych i młodzieży w wieku powyżej 12 lat.

Co to jest NMOSD

NMOSD to choroba ośrodkowego układu nerwowego, która dotyczy głównie nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego. Jest ona spowodowana nieprawidłowym działaniem układu immunologicznego (układu obronnego organizmu), który atakuje nerwy.

- Uszkodzenie nerwów wzrokowych powoduje obrzęk, co wywołuje ból i prowadzi do utraty wzroku.
- Uszkodzenie rdzenia kręgowego powoduje osłabienie lub utratę zdolności poruszania kończynami dolnymi i górnymi, utratę czucia i zaburzenia czynności pęcherza moczowego i jelit.

W przypadku ataku NMOSD w układzie nerwowym dochodzi do powstania obrzęku. Dzieje się tak również wtedy, gdy choroba nawraca (rzut). Obrzęk ten powoduje wystąpienie nowych objawów lub nawrót wcześniejszych objawów.

Jak działa lek Enspryng

Lek Enspryng blokuje działanie białka zwanego interleukiną-6 (IL-6), które uczestniczy w procesach prowadzących do uszkodzenia i obrzęku w układzie nerwowym. Blokując działanie tego białka Enspryng zmniejsza ryzyko rzutu lub ataku NMOSD.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Enspryng

Kiedy nie stosować leku Enspryng

- jeśli pacjent ma uczulenie na satralizumab lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

Jeżeli powyższa sytuacja odnosi się do pacjenta lub istnieją co do tego wątpliwości, nie należy stosować leku Enspryng i należy skonsultować się z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Należy natychmiast skontaktować się z lekarzem, jeśli u pacjenta wystąpi jakakolwiek reakcja alergiczna (patrz punkt 4. Możliwe działania niepożądane).

Jeżeli zachodzi którakolwiek z poniższych sytuacji lub istnieją co do tego wątpliwości, należy skonsultować się z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką przed zastosowaniem leku Enspryng.

Zakażenia

Nie wolno stosować leku Enspryng w czasie trwania zakażenia. **Należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem lub pielęgniarką w przypadku podejrzenia wystąpienia jakichkolwiek objawów zakażenia** przed, w czasie oraz po zastosowaniu leku Enspryng, np.:

- gorączki lub dreszczy
- nieustępującego kaszlu
- bólu gardła
- opryszczki wokół ust lub opryszczki narządów płciowych (herpes simplex)
- półpaśca (herpes zoster)
- zaczerwienienia skóry, obrzęku, tkliwości lub bólu
- mdłości lub wymiotów, biegunki lub bólu brzucha.

Informacje te znajdują się również w karcie ostrzegawczej dla pacjenta, którą pacjent otrzyma od lekarza. Ważne jest, aby pacjent posiadał tę kartę zawsze przy sobie i okazywał ją każdemu lekarzowi, pielęgniarce lub opiekunowi.

Lekarz zaczeka aż zakażenie zostanie opanowane przed rozpoczęciem podania lub kontynuacją leczenia lekiem Enspryng.

Szczepienia

Należy powiadomić lekarza, jeśli pacjent w ostatnim czasie przyjmował szczepionki bądź jeśli zamierza je przyjąć w niedalekiej przyszłości.

- Lekarz sprawdzi, czy konieczne jest podanie szczepionek przed rozpoczęciem stosowania leku Enspryng.

- W czasie leczenia lekiem Enspryng nie przyjmować żywych lub żywych atenuowanych szczepionek (np. szczepionki BCG przeciwko gruźlicy lub szczepionki przeciwko żółtej febrze).

Enzymy wątrobowe

Lek Enspryng może wpływać na wątrobę i zwiększyć ilość niektórych enzymów wątrobowych we krwi. Lekarz zleci badania krwi przed podaniem leku Enspryng i podczas leczenia w celu sprawdzenia czynności wątroby. **Należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem lub pielęgniarką** w przypadku wystąpienia któregokolwiek z następujących objawów uszkodzenia wątroby przed, w czasie oraz po zastosowaniu leku Enspryng:

- żółtolenia skóry i białkówki oczu (żółtaczka)
- ciemnego zabarwienia moczu
- mdłości i wymiotów
- bólu brzucha

Liczba białych krwinek

Lekarz zleci badania krwi przed podaniem leku Enspryng oraz w trakcie leczenia, aby sprawdzić liczbę białych krwinek.

Dzieci i młodzież

Nie należy stosować tego leku u dzieci w wieku poniżej 12 lat, ponieważ nie przeprowadzono badań dotyczących tego leku w tej grupie wiekowej.

Lek Enspryng a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o przyjmowaniu takich leków, jak warfaryna, karbamazepina, fenytoina i teofilina, ponieważ może zajść potrzeba dostosowania dawki.

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza, że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

Lekarz może zalecić przerwanie karmienia piersią, jeśli planowane jest rozpoczęcie stosowania leku Enspryng. Nie wiadomo czy lek Enspryng przenika do mleka kobiet karmiących piersią.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Jest mało prawdopodobne, aby lek Enspryng wpływał na zdolność prowadzenia pojazdów, jazdy na rowerze lub obsługiwanie urządzeń i maszyn.

3. Jak stosować lek Enspryng

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Jaką dawkę leku Enspryng należy stosować

Każde wstrzyknięcie leku zawiera 120 mg satralizumabu. Pierwsze wstrzyknięcie należy wykonać pod nadzorem lekarza lub pielęgniarki.

- Pierwsze trzy zastrzyki podawane są raz na 2 tygodnie. Są to tak zwane „dawki nasycające”.

- Następnie zastrzyki podawane są co 4 tygodnie. Są to tak zwane „dawki podtrzymujące”. Należy kontynuować przyjmowanie zastrzyków co 4 tygodnie tak długo, jak zaleci lekarz.

Jak stosować lek Enspryng

- Lek Enspryng jest podawany przez wstrzyknięcie pod skórę (podskórnie).
- Za każdym razem należy wstrzyknąć całą zawartość strzykawki.

Na początku leczenia lek Enspryng może podawać lekarz lub pielęgniarka. Jednak lekarz może podjąć decyzję, że dorosły pacjent lub opiekun pacjenta może wstrzykiwać lek Enspryng samodzielnie.

- Pacjent lub opiekun zostanie odpowiednio przeszkolony w zakresie podawania leku Enspryng.
- W przypadku pytań dotyczących wykonywania zastrzyku należy porozmawiać z lekarzem lub pielęgniarką.

Należy uważnie przeczytać i postępować zgodnie z "Instrukcją użycia" umieszczoną na końcu tej ulotki, dotyczącą wstrzykiwania leku Enspryng.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Enspryng

Ponieważ lek Enspryng znajduje się w ampułko-strzykawce, zastosowanie większej niż zalecana dawki leku jest mało prawdopodobne. W razie wystąpienia jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

Jeśli przypadkowo pacjent wstrzyknie więcej dawek niż powinien, należy zgłosić się do lekarza. Na wizytę lekarską należy zawsze zabrać ze sobą opakowanie zewnętrzne leku.

Pominięcie zastosowania leku Enspryng

Aby zapewnić pełną skuteczność leczenia, bardzo ważne jest by regularnie wykonywać zastrzyki.

Jeśli lek podaje lekarz lub pielęgniarka i pacjent nie stawia się na wizycie, należy jak najszybciej umówić się na kolejną.

W przypadku pominięcia dawki w sytuacji, gdy pacjent wykonuje wstrzyknięcia leku Enspryng samodzielnie, należy je wykonać możliwie jak najszybciej. Nie należy czekać do terminu kolejnej zaplanowanej dawki. Po wstrzyknięciu pominiętej dawki kolejne wstrzyknięcie należy podać:

- w przypadku dawek nasycających - 2 tygodnie później
- w przypadku dawek podtrzymujących - 4 tygodnie później

W razie wątpliwości należy porozmawiać z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką.

Przerwanie stosowania leku Enspryng

Nie należy nagle odstawiać leku Enspryng bez uprzedniej konsultacji z lekarzem. W razie jakichkolwiek dalszych pytań związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Reakcje alergiczne

Należy bezzwłocznie powiadomić lekarza lub zgłosić się na oddział ratunkowy do najbliższego szpitala w przypadku wystąpienia jakichkolwiek objawów reakcji alergicznej w czasie lub po wstrzyknięciu leku. Objawy te mogą obejmować:

- ucisk w klatce piersiowej lub świszczący oddech
- uczucie duszności
- gorączkę lub dreszcze
- silne zawroty głowy lub uczucie oszołomienia
- obrzęk warg, języka, twarzy
- świąd skóry, pokrzywkę lub wysypkę.

Nie stosować kolejnej dawki leku do czasu konsultacji z lekarzem i uzyskania od lekarza zalecenia kontynuacji leczenia.

Reakcje związane ze wstrzyknięciem leku (bardzo często: mogą występować częściej niż u 1 na 10 osób)

W większości przypadków reakcje te są łagodne, ale możliwe jest również wystąpienie ciężkich reakcji.

Należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem lub pielęgniarką w przypadku wystąpienia któregokolwiek z poniższych objawów podczas wstrzykiwania leku lub po jego podaniu, szczególnie w czasie pierwszych 24 godzin po wstrzyknięciu:

- zaczerwienienie, świąd, ból lub obrzęk w miejscu podania leku
- wysypka, zaczerwienienie lub świąd skóry bądź pokrzywka
- uczucie zarumienienia
- ból głowy
- podrażnienie, obrzęk lub ból gardła
- uczucie duszności
- niskie ciśnienie krwi (zawroty głowy i uczucie oszołomienia)
- gorączka lub dreszcze
- uczucie zmęczenia
- mdłości lub wymioty lub biegunka
- przyspieszony rytm pracy serca, kołatanie serca (palpitacje).

Należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem lub pielęgniarką w przypadku wystąpienia któregokolwiek z powyższych objawów.

Inne działania niepożądane:

Bardzo często (mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób)

- bóle głowy
- bóle stawów
- duże stężenie lipidów (tłuszczów) we krwi
- mała liczba białych krwinek w badaniach

Często (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 10 osób)

- uczucie sztywności
- migrena
- wolna czynność serca (bradykardia)
- zwiększenie ciśnienia krwi
- bezsenność
- obrzęk kończyn dolnych, stóp lub dłoni
- wysypka lub świąd
- alergia lub katar sienny
- zapalenie żołądka (zapalenie błony śluzowej żołądka), w tym ból brzucha i nudności
- zwiększenie masy ciała
- badania krwi wykazujące:
 - niski poziom fibrynogenu (białka zaangażowanego w krzepnięcie krwi)

- zwiększoną aktywność enzymów wątrobowych (aminotransferaz, możliwy objaw zaburzeń wątroby)
- duże stężenie bilirubiny (możliwy objaw zaburzeń wątroby)
- małą liczbę płytek krwi (co może prowadzić do łatwego krwawienia lub powstawania siniaków)

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Enspryng

- Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.
- Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie ampułko-strzykawki i na pudełku tekturowym po symbolu „EXP”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.
- Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C). Nie zamrażać. Nie stosować strzykawki, jeśli uległa zamrożeniu. Strzykawkę należy zawsze utrzymywać w suchym stanie.
- Przechowywać ampułko-strzykawkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem i wilgocią.
- Jeśli lek Enspryng nie jest otwarty i jest przechowywany w opakowaniu zewnętrznym, może być wyjęty z lodówki i pozostawiony w temperaturze poniżej 30°C na okres do 8 dni. Nie należy z powrotem wkładać leku Enspryng do lodówki.
- Jeśli ampułko-strzykawka była wyjęta z lodówki i pozostawiona na dłużej niż 8 dni, nie używać jej; należy wyrzucić ampułko-strzykawkę.

Nie stosować leku, jeśli jest mętny, przebarwiony lub zawiera cząsteczki. Lek Enspryng to bezbarwny lub lekko żółtawy płyn.

Lek należy wstrzyknąć zaraz po zdjęciu nasadki igły i nie później niż po 5 minutach w celu zapobiegnięcia jego wysychaniu i zablokowaniu igły. W przypadku gdy ampułko-strzykawka nie zostanie użyta w ciągu 5 minut od zdjęcia nasadki, lek należy wyrzucić, umieszczając go w pojemniku odpornym na przekłucie i zastosować nową ampułko-strzykawkę.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Enspryng

- Substancją czynną leku jest satralizumab. Każda ampułko-strzykawka zawiera 120 mg satralizumabu w 1 ml.
- Pozostałe substancje pomocnicze to: histydyna, kwas asparaginowy, arginina, poloksamer 188, woda do wstrzykiwań.

Jak wygląda lek Enspryng i co zawiera opakowanie

- Lek Enspryng to płyn bezbarwny lub lekko żółtawy.

- Lek Enspryng to roztwór do wstrzykiwań.
- Lek Enspryng jest dostępny w opakowaniach zawierających 1 ampułko-strzykawkę oraz w opakowaniach zbiorczych składających się z 3 opakowań, z których każde zawiera 1 ampułko-strzykawkę. Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Niemcy

Wytwórca

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Niemcy

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
N.V. Roche S.A.
België/Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

Lietuva
UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

България
Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Česká republika
Roche s. r. o.
Tel: +420 - 2 20382111

Magyarország
Roche (Magyarország) Kft.
Tel: +36 - 12 794 500

Danmark
Roche Pharmaceuticals A/S
Tlf: +45 - 36 39 99 99

Deutschland
Roche Pharma AG
Tel: +49 (0) 7624 140

Nederland
Roche Nederland B.V.
Tel: +31 (0) 348 438050

Eesti
Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Norge
Roche Norge AS
Tlf: +47 - 22 78 90 00

Ελλάδα, Κύπρος
Roche (Hellas) A.E.
Ελλάδα
Τηλ: +30 210 61 66 100

Österreich
Roche Austria GmbH
Tel: +43 (0) 1 27739

España
Roche Farma S.A.
Tel: +34 - 91 324 81 00

Polska
Roche Polska Sp.z o.o.
Tel.: +48 - 22 345 18 88

France

Roche

Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

Hrvatska

Roche d.o.o.

Tel: +385 1 4722 333

Ireland, Malta

Roche Products (Ireland) Ltd.

Ireland/L-Irlanda

Tel: +353 (0) 1 469 0700

Ísland

Roche Pharmaceuticals A/S

c/o Icepharma hf

Sími: +354 540 8000

Italia

Roche S.p.A.

Tel: +39 - 039 2471

Latvija

Roche Latvija SIA

Tel: +371 - 6 7039831

Portugal

Roche Farmacêutica Química, Lda

Tel: +351 - 21 425 70 00

România

Roche România S.R.L.

Tel: +40 21 206 47 01

Slovenija

Roche farmacevtska družba d.o.o.

Tel: +386 - 1 360 26 00

Slovenská republika

Roche Slovensko, s.r.o.

Tel: +421 - 2 52638201

Suomi/Finland

Roche Oy

Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500

Sverige

Roche AB

Tel: +46 (0) 8 726 1200

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji

<http://www.ema.europa.eu>

Znajdują się tam również linki do stron internetowych o rzadkich chorobach i sposobach leczenia.

Instrukcja użycia

Należy zapoznać się z poniższą instrukcją użycia:

- **Przed rozpoczęciem stosowania ampulko-strzykawki**
- **Każdorazowo po otrzymaniu nowej recepty, ponieważ może ona zawierać nowe informacje.**
- Niniejsza instrukcja użycia nie zastępuje konsultacji z lekarzem lub pielęgniarką dotyczącej choroby występującej u pacjenta lub leczenia.
- Lekarz lub pielęgniarka zdecydują, czy pacjent lub opiekun pacjenta mogą samodzielnie podać lek Enspryng w domu. Lekarz pokaże też pacjentowi lub opiekunowi, w jaki sposób bezpiecznie i prawidłowo używać strzykawki przed pierwszym podaniem leku.
- W przypadku jakichkolwiek pytań należy porozmawiać z lekarzem lub pielęgniarką.

Ważne informacje

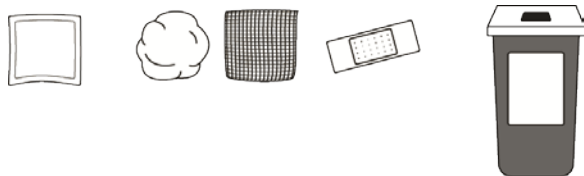
- Każda ampulko-strzykawka zawiera lek o nazwie Enspryng.
- Każde pudełko tekturowe leku Enspryng zawiera tylko 1 ampulko-strzykawkę.
- Każda ampulko-strzykawka może być użyta tylko jeden raz.
- Nie dzielić się strzykawkami z innymi osobami.
- Nie zdejmować nasadki igły do czasu gotowości do wstrzyknięcia leku Enspryng.
- Nie stosować strzykawki, jeśli upadła lub jest uszkodzona.
- Nigdy nie próbować rozdzielać elementów strzykawki.
- Nie pozostawiać strzykawki bez nadzoru.
- Nie używać tej samej strzykawki ponownie.

Materiały potrzebne do wykonania zastrzyku

Każde opakowanie leku Enspryng zawiera:

- 1 ampulko-strzykawkę do jednorazowego użycia.

Potrzebne będą również następujące materiały, niedołączone do opakowania:

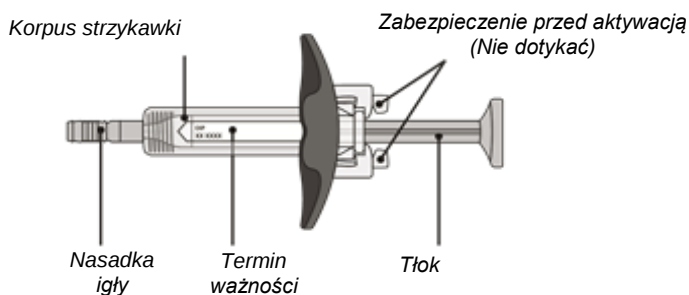


- 1 wacik nasączony alkoholem
- 1 jałowy wacik bawełniany lub gaza
- 1 mały plaster
- 1 odporny na przekłucie pojemnik na ostre przedmioty do bezpiecznego usuwania nasadki igły i strzykawki. Patrz krok 21 „Usuwanie leku Enspryng” na końcu niniejszej instrukcji użycia.

Ampulko-strzykawka z lekiem Enspryng

(Patrz Rycina A i Rycina B)

Przed użyciem:



Rycina A

Po użyciu:



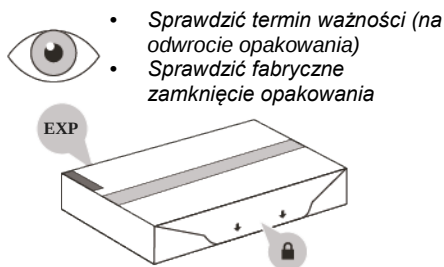
Rycina B

Strzykawka wyposażona jest w automatyczną osłonę igły, która zasłania igłę po wykonaniu zastrzyku.

Przygotowanie do podania leku Enspryng

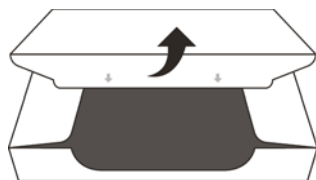
1. Wyjąć opakowanie zawierające strzykawkę z lodówki i położyć na czystej płaskiej powierzchni (np. na stole).
2. Sprawdzić datę ważności na odwrocie opakowania (**patrz Rycina C**). **Nie stosować** po upływie terminu ważności.
3. Sprawdzić czy pudełko zawierające lek jest fabrycznie zamknięte (**patrz Rycina C**). **Nie stosować**, jeśli fabryczne zamknięcie jest naruszone.

Jeśli termin ważności upłynął lub fabryczne zamknięcie jest naruszone, należy przejść do kroku 21. „Usuwanie leku Enspryng” i skontaktować się z lekarzem lub pielęgniarką.



Rycina C

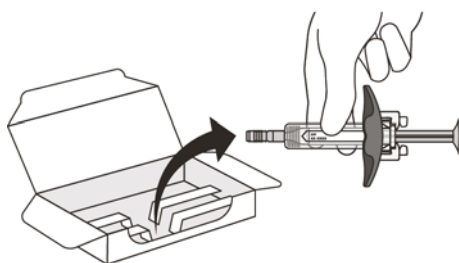
4. Otworzyć fabrycznie zamknięte opakowanie (**patrz Rycina D**).



Rycina D

5. Ostrożnie wyjąć ampułko-strzykawkę z pudełka tekturowego, trzymając za korpus strzykawki (**patrz Rycina E**).

- Nie odwracać pudełka do góry nogami w celu wyjęcia strzykawki.
- Nie dotykać zabezpieczeń przed aktywacją. Może to spowodować uszkodzenie strzykawki.
- Nie trzymać strzykawki za tłok lub nasadkę igły.

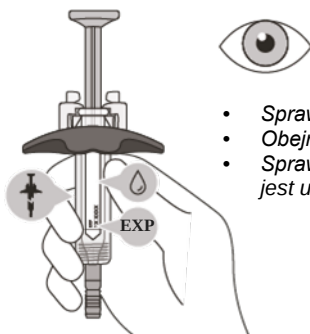


Rycina E

Sprawdzenie strzykawki

(**Patrz Rycina F**)

6. Sprawdzić datę ważności na strzykawce. **Nie stosować** strzykawki po upływie terminu ważności.
 7. Sprawdzić strzykawkę pod kątem występowania uszkodzeń. **Nie stosować** jeśli strzykawka jest pęknięta lub złamana.
 8. Sprawdzić przez okienko, czy płyn w strzykawce jest przejrzysty i bezbarwny lub lekko żółtawy. **Nie stosować**, gdy płyn jest mętny, przebarwiony lub zawiera widoczne cząstki.
- W strzykawce mogą występować niewielkie pęcherzyki powietrza. To normalne zjawisko i nie należy podejmować prób ich usunięcia.



- Sprawdzić termin ważności
- Obejrzeć płyn
- Sprawdzić czy strzykawka nie jest uszkodzona

Rycina F

Nie stosować leku po upływie terminu ważności, jeśli strzykawka jest uszkodzona bądź jeśli płyn jest mętny, przebarwiony lub zawiera widoczne cząstki. Następnie należy przejść do kroku 21. „Usuwanie leku Enspryng” i skontaktować się z lekarzem lub pielęgniarką.

Pozostawienie strzykawki do osiągnięcia temperatury pokojowej

9. Po sprawdzeniu strzykawki należy ją umieścić na czystej, płaskiej powierzchni (np. na stole) i pozostawić na **30 minut** w celu doprowadzenia leku do temperatury pokojowej (**patrz Rycina G**).

Doprowadzenie strzykawki do temperatury pokojowej jest istotne, ponieważ wstrzykiwanie zimnego leku może spowodować nieprzyjemne odczucie, a naciskanie na tłok strzykawki może być utrudnione.

- Nie przyspieszać procesu ogrzewania leku przez ogrzewanie strzykawki w jakikolwiek sposób.
- Nie usuwać osłonki zabezpieczającej igłę, gdy strzykawka dostosowuje się do temperatury pokojowej.



30 min

Rycina G

Umycie rąk

10. Umyć ręce wodą z mydłem (**patrz Rycina H**).



Rycina H

Wybór miejsca wstrzyknięcia leku

11. Wybrać miejsce wstrzyknięcia:

- dolna część brzucha lub
- przednia lub środkowa część uda (**patrz Rycina I**).



Rycina I

- Nie wstrzykiwać leku w odległości do 5 cm od pępka.
- Nie wstrzykiwać leku w znamiona, blizny, siniaki lub miejsca, w których skóra jest wrażliwa, zaczerwieniona, twarda lub uszkodzona.

Dla każdego nowego wstrzyknięcia należy wybrać inny obszar oddalony o co najmniej 2,5 cm od miejsca wykonania ostatniego zastrzyku.

Oczyszczanie miejsca wstrzyknięcia leku

12. Przetrzeć miejsce wstrzyknięcia wacikiem nasączonym alkoholem i pozostawić do wyschnięcia.

- Nie wachlować lub dmuchać w oczyszczoną uprzednio okolice.
- Nie dotykać miejsca podania leku przed wykonaniem zastrzyku.

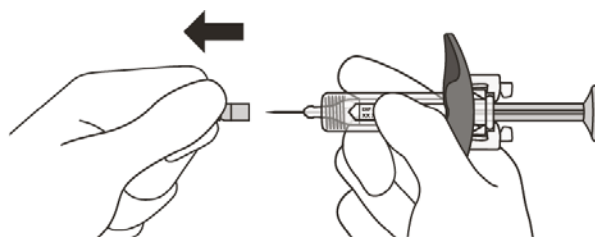


Rycina J

Wstrzykiwanie leku Enspryng

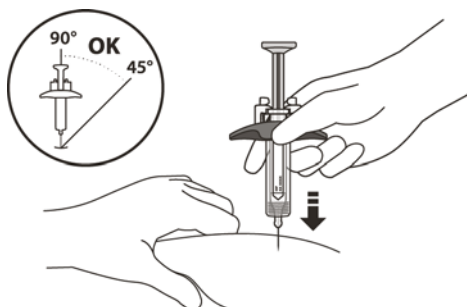
13. Trzymać korpus strzykawki między kciukiem a palcem wskazującym. Drugą dłonią ściągnąć nasadkę igły. Może pojawić się kropelka płynu na końcówce igły – jest to zjawisko normalne i nie wpłynie na dawkę leku (**patrz Rycina K**).

- **Zużyć strzykawkę w ciągu 5 minut od usunięcia nasadki, aby zapobiec zablokowaniu igły.**
- Nie zdejmować nasadki igły do czasu gotowości do wstrzyknięcia leku Enspryng.
- Nie nakładać ponownie nasadki po jej usunięciu ze względu na ryzyko uszkodzenia igły.
- Nie dotykać igły lub pozwolić na kontakt igły z jakąkolwiek powierzchnią po zdjęciu nasadki.



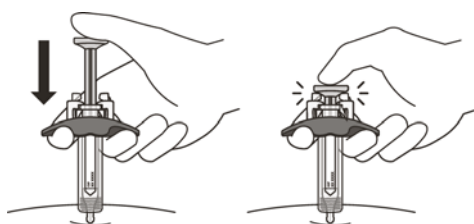
Rycina K

14. Od razu wrzucić nasadkę igły do odpornego na przekłucie pojemnika na ostre przedmioty. Patrz krok 21 „Usuwanie leku Enspryng.”
15. Trzymać korpus strzykawki między kciukiem i palcem wskazującym. Drugą dłoń uchwycić fałd oczyszczonej skóry (**patrz Rycina L**).
16. Szybkim, zdecydowanym ruchem wkluć igłę w skórę pod kątem od 45° do 90° (**patrz Rycina L**).
 - Nie zmieniać kąta wklucia podczas wykonywania wstrzyknięcia.
 - Nie wkuwać igły ponownie.



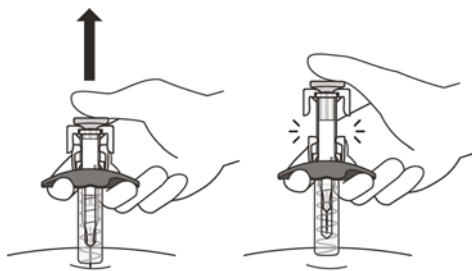
Rycina L

17. Po wkluciu igły puścić fałd skóry.
18. Powoli wstrzyknąć cały lek delikatnie naciskając tłok strzykawki do samego końca aż dotknie on zabezpieczeń aktywacyjnych (**patrz Rycina M**).



Rycina M

19. Delikatnie zwolnić nacisk na tłok, co sprawi, że igła wyjdzie ze skóry pod takim samym kątem, pod którym wykonano wklucie (**patrz Rycina N**).



Rycina N

- **Igła będzie teraz osłonięta przez automatyczną osłonę igły.** Jeśli igła nie jest osłonięta, należy delikatnie umieścić strzykawkę w odpornym na przekłucie pojemniku na ostre przedmioty, aby zapobiec skaleczeniu. Patrz krok 21 „Usuwanie leku Enspryng.”

Dalsze postępowanie w miejscu wstrzyknięcia leku

20. Może wystąpić niewielkie krwawienie w miejscu wstrzyknięcia. Można przyłożyć bawełniany wacik lub gazę do miejsca wstrzyknięcia do czasu ustania krwawienia, ale **nie należy** go pocierać. Jeśli to konieczne, na obszar wstrzyknięcia można nałożyć niewielki plaster. Jeśli lek dotknie skóry, należy ją przemyć wodą.

Usuwanie leku Enspryng

21. Zdjętej nasadki nie należy ponownie zakładać na igłę. Natychmiast po użyciu umieścić zużytą strzykawkę w pojemniku na ostre odpadki (**patrz Rycina O**). **Nie** wyrzucać strzykawki do kosza na domowe odpadki i nie poddawać jej recyklingowi.



Rycina O

- Należy zwrócić się do lekarza lub pielęgniarki lub farmaceuty w celu uzyskania informacji, gdzie można znaleźć pojemnik na ostre odpadki lub zapytać, jakie inne rodzaje pojemników odpornych na przekłucie można wykorzystać do usuwania strzykawek i nasadek igieł.
- Pojemnik na ostre odpadki należy zutylizować zgodnie z instrukcją otrzymaną od lekarza lub farmaceuty.
- Nie wyrzucać zużytego pojemnika na ostre przedmioty do kosza na domowe odpadki.
- Nie poddawać recyklingowi zużytych pojemników na ostre przedmioty.